

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-338223

(43)Date of publication of application : 25.11.1992

(51)Int.Cl.

B01D 71/68

A61M 1/14

B01D 67/00

B01D 71/44

(21)Application number : 03-111438

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 16.05.1991

(72)Inventor : KAMISAKA MASATOSHI

(54) TREATMENT OF PERMSELECTIVE MEMBRANE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the γ ray treatment method for decreasing the eluted matter from a permselective membrane consisting of polysulfone and polyvinylpyrrolidone.

CONSTITUTION: The selective permeable membrane consisting of the polysulfone and polyvinylpyrrolidone is subjected to the γ ray treatment in an aq. soln. of an antioxidizing agent. The γ ray treatment method for the permselective membrane which is accepted to the reference value in a testing method in accordance with the standard for a dialyzer type artificial kidney device is provided.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-338223

(43) 公開日 平成4年(1992)11月25日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 71/68		8822-4D		
A 6 1 M 1/14	3 0 0	9052-4C		
B 0 1 D 67/00		8822-4D		
71/44		8822-4D		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平3-111438	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成3年(1991)5月16日	(72) 発明者	上坂 正利 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 選択透過性膜の処理方法

(57) 【要約】

【目的】 ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜からの溶出物を少なくするための γ 線処理方法を提供する。

【構成】 ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜を抗酸化剤水溶液中で γ 線処理を行う。

【効果】 透析型人工腎臓装置基準による試験方法においてその基準値に対して合格となる選択透過性膜の γ 線処理方法が提供できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜を抗酸化剤水溶液中で γ 線処理することを特徴とする選択透過性膜の処理方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜の γ 線処理方法、特に人工腎臓等の医療用の選択透過性膜としてより好適な膜を提供するための γ 線処理方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 キュブラアンモニウムレーヨン、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート等の素材よりなる選択透過性膜は人工腎臓用の膜として広く利用されているが、こうした医療用機器は直接血液と接触するため使用時における血液中への細菌等の混入による生体感染を防止するために滅菌処理が不可欠であり、こうした滅菌処理方法としてエチレンオキシドによるガス滅菌やオートクレーブによる熱滅菌あるいは γ 線による放射線滅菌が行われている。

【0003】 しかし、近年エチレンオキシドガスが生体に対してアレルギーをおこさせることが明らかとなつて以来、熱滅菌や放射線滅菌が広く普及してきている。ポリスルホンを素材とする選択透過性膜は熱に対する安定性にすぐれることから耐熱性を要求される分野での一般工業用途として広く利用されてきたが、同時に放射線に対する安定性にもすぐれるため、前記した理由で熱滅菌や放射線滅菌が可能な人工腎臓等の医療用の膜としても好適な膜素材であるといえる。

【0004】 しかしながら、ポリスルホンは疎水性の高分子化合物であるためポリスルホンよりなる選択透過性膜もまた疎水性であり、該膜を用いた血液透析、血液濾過において血液中の疎水性蛋白質を吸着しやすい。このため、膜表面が非常に汚染されやすく濾過速度の経時的な低下をもたらしやすいという欠点があった。かかるポリスルホン膜の欠点を解決するために該膜を親水化するための手段として、特公平2-18695、特開昭61-93801、特開昭61-238306号公報にはポリスルホン系樹脂と親水性高分子化合物であるポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜が開示されている。しかし、これらの公報によるところの選択透過性膜ではポリビニルピロリドンの膜中残留量が大きく、血液透析等を行うときに血液中に溶出してくる可能性があり医療用の膜としては十分であるとはいえない。

【0005】 また、特開昭63-97205号公報にはポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを溶解混和した製膜原液より製造した半透膜の処理方法として熱処理および/または放射線処理を施すことが開示されている。本件公報によれば、その目的とするところはブレン

2

透水性能の極めて高い半透膜を得ることである。

【0006】 しかしながら、本発明者の実施した検討結果によれば本件公報によるところの処理方法には次のような問題点が存在することがわかった。すなわち、こうした処理方法ではポリビニルピロリドンの溶出性をおさえることが難しく高度な安全性を要求される医療用の膜としては不十分な処理方法であるということである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 従来技術の欠点に鑑み本発明は血液透析等の医療分野における選択透過性膜を γ 線滅菌する方法において、滅菌後の選択透過性膜からの溶出物が少なくより安全に使用することができる γ 線滅菌方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】 上記問題点の解決に対して本発明者は鋭意検討の結果以下の結論に至った。すなわち本発明は、ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜を抗酸化剤水溶液中で γ 線処理することを特徴とする選択透過性膜の処理方法、である。

【0009】 以下に本発明を詳細に説明する。本発明において使用される選択透過性膜はポリスルホン、ポリビニルピロリドンおよびこれらを共通に溶解する溶剤よりなる製膜原液より製膜されるが、必要に応じて他の添加剤を加えてもよい。使用するポリスルホンとしてはユーデル（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社）、レーデル（同）、及びピクトレックス（アイ・シー・アイ社）の商品名で市販されているものが入手も容易であり便利に使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【0010】 また、ポリビニルピロリドンは親水性の高分子化合物であるが、分子量1万、4万、16万、36万のものがそれぞれK-15、K-30、K-60、K-90の商品名で市販されておりこれらを使用するのが便利であるが、これらの分子量に限定することなく如何なる分子量のものを用いてもよい。しかし、ポリビニルピロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため高分子量のものほど少量で十分な効果を発現することができより好ましい。

【0011】 本発明で用いる製膜原液は基本的にはポリスルホンとポリビニルピロリドン及びこれらを溶解する溶剤よりなるが、これらの化合物だけに限定されるものではなく必要に応じて他の添加剤を加えてもよい。たとえば、水やエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、グリセリン、テトラエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、塩化ナトリウム、塩化リチウム等の無機塩類等の添加剤が使用可能である。これらの添加剤は孔形成剤として使用されるものであり所望の膜性能が得られるように該添加剤の種類やその添加量を選択すればよく、こうした方法は本発明の対象ではない。

3

【0012】溶剤はポリスルホン及びポリビニルピロリドンを、また場合によっては他の添加剤も含めて共通に溶解するものであればよく特に限定されるものではないが、水で容易に洗浄できることからN-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶剤及び該溶剤の混合溶剤が好ましく使用される。

【0013】製膜原液を調整するにはポリスルホン、ポリビニルピロリドン、溶剤及び必要に応じて添加剤を混合溶解すればよいが、膜に適度の強度をもたせるとともに紡糸のしやすい粘性を原液に付与するためにポリスルホンは10重量%以上、30重量%以下、好ましくは15重量%以上、20重量%以下であることがよい。製膜については従来知られている公知技術を用いればよい。平膜については該製膜原液を平坦な基板、たとえばガラス板上に流延後凝固液中に浸せきすればよい。中空糸膜については二重中空口金の鞘部から該製膜原液を、芯部より中空形状を保つための内部注入液を吐出し、その後凝固液中へ浸せきすればよい。この時、所望の性能を有する中空糸膜を得るためには凝固液あるいは内部注入液の該原液組成に対する凝固性を調整することが重要であり、たとえばポリスルホンに対しての溶剤であるN, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドと水あるいはこれらの混合溶剤と水との混合比率により凝固性を調整することができる。

【0014】口金温度、凝固液温度、乾式長については適宜最良の組合せを決めていけばよいが、口金温度については30~50℃、凝固液温度については40~60℃、乾式長については20~60cmが好ましい。本発明で使用される抗酸化剤とは、他の分子などに電子を与えやすい性質を持つ原子、分子あるいはイオンのことであり以下に例示するような化合物をいう。たとえば、紫外線吸収剤及び光安定剤としてはフェニルサリチレート、モノグリコールサリチレート、p-第三ブチルフェニルサリチレート、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-オクトキシベンゾフェノン、2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾールなどが、金属不活性化剤としてはN-サリシロイル-N'-アルデヒドヒドラジン、N-サリシロイル-N'-アセチルヒドラジン、N, N'-ジフェニル-オキサミドなどが、オゾン劣化防止剤としては6-エトキシ-2, 2, 4-トリメチル-1, 2-ジヒドロキノリン、N-フェニル-N'-イソプロピル-p-フェニレンジアミンなどが、アミン系抗酸化剤としてはフェニル-β-ナフチルアミン、α-ナフチルアミン、フェノチアジンなどが、フェノール系抗酸化剤としては2, 6-ジ-第三ブチル-p-クレゾール、2, 6-ジ-第三ブチル-フェノール、2, 4-ジ-メ

4

チル-6-第三ブチルフェノールなどがあげられる。また硫黄系抗酸化剤としてはジラウリルチオジプロピオネート、ラウリルステアリルチオジプロピオネート、ジラウリルサルファイド、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸水素ナトリウム、ソジウムハイドロサルファイド、アセトンソジウムバイサルファイトなどが、リン系抗酸化剤としてはトリフェニルフォスファイト、トリドデシルフォスファイトなどがあげられるが、他にはL-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、クエン酸イソプロピル等の化合物も例示することができる。これらの抗酸化剤としては単独で用いてもよいし二種類以上の抗酸化剤を混合して用いてもよい。

【0015】以上抗酸化剤として例示した中では、ピロ亜硫酸ナトリウム、アセトンソジウムバイサルファイト、ソジウムハイドロサルファイト、L-アスコルビン酸などが毒性、取扱性等の点から好ましく使用されるが、なかでも特にピロ亜硫酸ナトリウムがより好ましく使用される。本発明を実施するに際しては以上述べたような抗酸化剤を水に溶解した後、ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜を該水溶液中に浸せきした状態でγ線を照射してやればよい。この時水溶液中に浸せきした状態とは該選択透過性膜の表面が水溶液で覆われた状態、すなわち膜表面が大気と遮断された状態でもよく、例えば膜の空孔部が該水溶液で満たされている状態でもよい。

【0016】抗酸化剤水溶液中における抗酸化剤の濃度としては50~2000ppmがよい。濃度が50ppmよりも薄いとポリビニルピロリドンはγ線による分解作用を受けるため、その膜中における安定性が十分ではなくなり透析型人工腎臓装置基準に基づく溶出物試験を行ったとき基準値を満足することができない。一方その上限については濃度が高いほど一般的にはポリビニルピロリドンのγ線照射に対する耐性は向上するが、必要以上に濃度を高めることは安全性上好ましいものではなく2000ppmより低濃度であることが望ましい。事実、抗酸化剤濃度が2000ppmをこえるとポリビニルピロリドンの分解は抑えられるが、過剰に添加されたピロ亜硫酸ナトリウムの残存によると思われる紫外線吸収スペクトルの吸光度の上昇がみられる。

【0017】抗酸化剤水溶液中には、抗酸化剤以外にも塩化ナトリウムやグリセリン等の化合物が共存していてもよい。該選択透過性膜を抗酸化剤水溶液中でγ線処理する時のγ線照射量としては5~100kGy、特に10~50kGyの照射量が好ましい。本発明の実施態様としては種々の態様が考えられ特に限定するものではないが、本発明がより効果的に活用できる医療分野、例えば人工腎臓等に用いられる選択透過性膜の滅菌処理方法としては以下に述べるような方法をより有利にとることができる。

5

【0018】すなわち、ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性中空糸膜を用いて血液の流入入口および透析液の流出出口を有する人工腎臓用のモジュールを作成した後、該モジュールの血液側および透析液側をピロ亜硫酸ナトリウム水溶液で通液し該水溶液が内部に充填された状態のモジュールを滅菌袋内に密封し、これを γ 線滅菌する方法である。この時、該水溶液の充填状態としては満水状態である必要はなく、例えば血液側および透析液側の水溶液を水切りしたような状態のものであってもよい。

【0019】

【実施例】以下に本発明の詳細を実施例により説明する。

【0020】

【参考例1】ポリスルホン18%、ポリビニルピロリドン2%、N、N-ジメチルアセトアミド80%の組成よりなる紡糸用原液を作成した後、未溶解粒子を濾過し、さらに減圧化で脱泡した。これを二重中空口金の鞘部から吐出すると同時に、芯部より内部注入液として水を吐出させながら30cmの乾式長を経て50℃の水浴中に浸せき凝固させ、これを巻き取り、中空糸膜を得た。

【0021】得られた中空糸膜を40%のグリセリン浴中に2時間浸せきし60℃で通風乾燥することにより、 $280\text{ ml/hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg}$ の濾過性能を有する乾燥中空糸膜を得た。この中空糸膜9000本を用いて有効膜面積 1.5 m^2 の人工腎臓モジュールを作成した。

【0022】

【実施例1】参考例1のモジュールを注射用蒸留水2000mlで洗浄後、300ppmのピロ亜硫酸ナトリウム水溶液を封入し25kGyの γ 線を照射した。照射終了後封入液を廃液しモジュールを解体して中空糸膜を取りだし真空乾燥した。前記乾燥中空糸膜を用いて透析型人工腎臓装置基準に従い1.5gの中空糸膜を150m

6

lの注射用蒸留水で70℃、1時間抽出し抽出液の紫外線吸収スペクトルを測定したところ、220nmの波長での吸光度は0.046の値を示した。この値は基準値以下であり透析型人工腎臓装置基準に合格した。

【0023】

【比較例1】実施例1と同様にモジュールを2000mlの注射用蒸留水で洗浄後、ピロ亜硫酸ナトリウム水溶液を封入しないでそのままの状態ですら25kGyの γ 線を照射した。モジュールより中空糸膜を取り出しこれを乾燥した。この膜について透析型人工腎臓装置基準に従い実施例1と同様に溶出物試験を実施したところ、220nmでの吸光度は0.232であり基準値以上の値を示した。

【0024】

【実施例2】実施例2と同様にモジュールを洗浄後3000ppmの抗酸化剤水溶液を封入し25kGyの γ 線照射を行った。このモジュールから中空糸膜を取り出し真空乾燥後溶出物試験を実施したところ、220nmでの吸光度は0.195であった。

【0025】

【発明の効果】以上述べたように本発明によれば、ポリスルホンとポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜がもつすぐれた特徴である親水性によって血液中の蛋白成分の吸着が少なく濾過速度の変化が小さいという特長を残しながら、なおかつ膜中に残存させたポリビニルピロリドンが血液中に溶出しにくいという医療用具としての安全性にも問題のない選択透過性膜を提供することができる。

【0026】また本発明は医療分野における選択透過性膜の滅菌処理方法としてだけではなく、膜面汚染を嫌うとともに溶出物が少なくことが必要となる分野での一般工業用途における限外濾過膜、精密濾過膜などの選択透過性膜の処理方法としても利用できることは勿論である。